



TITLE:

日本人男性の前立腺肥大症に対するデュタステリドの至適用量の検討ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，用量反応試験

AUTHOR(S):

塚本, 泰司; 遠藤, 之洋; 成田, 道郎

CITATION:

塚本, 泰司 ...[et al]. 日本人男性の前立腺肥大症に対するデュタステリドの至適用量の検討ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，用量反応試験. 泌尿器科紀要 2009, 55(4): 209-214

ISSUE DATE:

2009-04

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/74773>

RIGHT:

許諾条件により本文は2010-05-01に公開

日本人男性の前立腺肥大症に対するデュタステリドの 至適用量の検討：ランダム化，二重盲検， プラセボ対照，並行群間，用量反応試験

塚本 泰司¹，遠藤 之洋²，成田 道郎²

¹札幌医科大学泌尿器科学講座，²グラクソ・スミスクライン開発本部

ASSESSMENT OF RECOMMENDED DOSE OF DUTASTERIDE ON JAPANESE MEN WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA : A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, DOSE RESPONSE STUDY

Taiji TSUKAMOTO¹, Yukihiro ENDO² and Michiro NARITA²

¹The Department of Urology, Sapporo Medical University School of Medicine

²The Development and Medical Affairs Division, GlaxoSmithKline

The efficacy, safety and recommended dose of dutasteride on Japanese men with benign prostatic hyperplasia (BPH) have been assessed in a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. A total of 284 patients with BPH were randomized to dutasteride (0.05, 0.5 or 2.5 mg) or placebo once daily for 24 weeks. At week 24, the 0.5 mg dose of dutasteride decreased serum dihydrotestosterone (DHT) levels by approximately 90% and reduced prostate volume by approximately 25%, comparable with the highest dose of dutasteride 2.5 mg. In addition, dutasteride 0.5 mg significantly improved International Prostate Symptom Score (IPSS) and Qmax compared to placebo. These results show that 0.5 mg appears to be the lowest dose at which DHT was almost completely suppressed, together with a substantial reduction of prostate volume. Dutasteride was generally well tolerated throughout 24 weeks therapy. Given the above, 0.5 mg has been chosen as the recommended dose in Japanese men with BPH.

(Hinyokika Kijo 55 : 209-214, 2009)

Key words : Benign prostatic hyperplasia, Dutasteride, 5 alpha-reductase inhibitor, Japanese

緒 言

前立腺肥大症 (BPH) は高齢男性に多く見られる疾患であり，加齢とともに有病率は増加する¹⁾．本邦における BPH の受診患者数は年々増加を認めており，治療を要する推定患者数は2010年で198万人，2030年で219万人になるとの報告もある²⁾．本邦が高齢化社会を迎え，quality of life (QOL) が社会的に重要視される今日において，BPH の治療は医学的および社会的に大きな意義を持つようになっている．現在，BPH の薬物治療はその作用機序により，主に尿道の機能的閉塞を緩和するものと機械的閉塞を緩和するものに分類される．前者の薬剤としては， α_1 受容体遮断薬が国内外で広く使用されている．後者の薬剤としては，国内では抗アンドロゲン薬が使用されているが，欧米では 5 α 還元酵素阻害薬が使用されている．抗アンドロゲン薬は中枢抑制によるテストステロン低下作用を有するため，勃起障害などの副作用に留意する必要があるが，5 α 還元酵素阻害薬はこれらの副作用が少ないと報告されている³⁾．

デュタステリドは1型および2型の 5 α 還元酵素を阻害し，テストステロンからジヒドロテストステロン (DHT) への変換を抑制する 5 α 還元酵素阻害薬である⁴⁾．デュタステリドについては，DHT をほぼ完全に抑制すること⁵⁾，肥大した前立腺の縮小および臨床症状の改善をもたらすことが報告されているが⁶⁻⁸⁾，これらの報告は主に欧米人を対象とした臨床試験成績であり，日本人を対象としたデュタステリドの BPH に対する有効性および安全性は報告されていない．今回，日本人男性の BPH に対するデュタステリドの有効性，安全性および至適用量を検討するため，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間試験を実施したので，その成績を報告する．

対 象 と 方 法

本試験は，2003年2月～2004年8月に国内25医療機関において実施された多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間試験である．なお，本試験の実施に先立ち，各医療機関における治験審査委員会の承認を得た．年齢50歳以上，前立腺容積 30 cc

以上（経直腸の超音波断層法：TRUS）、国際前立腺症状スコア（IPSS）8点以上、最大尿流率（ Q_{max} ）15 ml/sec 以下（排尿量 150 ml 以上）で、臨床的に BPH と診断された男性を組入れ対象とした。また、前立腺癌の病歴を有する被験者、前立腺特異抗原（PSA）が 10 ng/ml を超える被験者または過去に抗アンドロゲン薬（クロルマジノン酢酸エステル、アリルエストレノール）を使用した被験者を組入れ除外とした。文書同意が得られ、すべての基準を満たした被験者が組み入れられ、4 週間以内の観察期間の後、プラセボ群、デュタステリド 0.05 mg 群、デュタステリド 0.5 mg 群またはデュタステリド 2.5 mg 群に 1 : 1 : 1 : 1 の比でランダム化された。投与期間は 24 週間とし、割付けられた治験薬 1 カプセルを 1 日 1 回経口投与することとした。その後、16 週間の追跡期間を設定した。投与期間および追跡期間を通して治験薬以外の BPH の治療を禁止とした。

前立腺容積は TRUS を用いて治験薬投与前（ベースライン）と投与 24 週目に測定し、ベースライン値に対する「24 週目の測定値とベースライン値の差」の割合を百分率で表し（ベースラインからの変化率）、これを主要評価項目とした。

IPSS および Q_{max} に関しては、4 週ごとに評価を行い、ベースライン値からの変化量を検討した。血清中 DHT 濃度および血清中テストステロン濃度は投与 4 週までは 2 週ごとに、その後は 4 週ごとに測定し、前立腺容積と同様にベースラインからの変化率を検討し、これらを副次評価項目とした。また、臨床検査値（血液学的検査：赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数；生化学検査：総蛋白、アルブミン、AST、ALT、Al-p、LDH、BUN、クレアチニン、総ビリルビン、Na、K、Cl、Ca）を 4 週ごとに、PSA を 12 週ごとに測定し、これらの検査値異常を含めて有害事象を評価することとした。

有効性の解析集団はランダム化された被験者から治

験薬を一度も服用していない被験者および前立腺容積データのない被験者を除いた集団（最大の解析対象集団：Full Analysis Set）とした。安全性の解析集団は治験薬を一度でも服用したすべての被験者集団とした。欠測値に対しては last observation carried forward (LOCF) 法を用いて集計した。プラセボ群とデュタステリド群の群間比較には一般線形モデルによる t 検定を用い、ベースラインからの変化率については対数変換を行った。いずれの検定も有意水準は両側 5 % とした。なお、プラセボとの対比較を 3 回行うことによる多重性を考慮し、階層的な用量反応仮説によるステップダウン法を用いた。有害事象については Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) を用いてコーディングした。

結 果

1. 被験者の内訳

284 例がランダム化され、これらのうち 251 例が 24 週間の投与期間を完了した（Fig. 1）。33 例の中止例における主な中止理由は、有害事象（プラセボ群：9 例、0.05 mg 群：3 例、0.5 mg 群：3 例、2.5 mg 群：7 例）および同意撤回（プラセボ群：3 例、0.5 mg 群：4 例、2.5 mg 群：2 例）などであった。

Full Analysis Set は 274 例（プラセボ群：70 例、0.05 mg 群：67 例、0.5 mg 群：70 例、2.5 mg 群：67 例）であった。安全性の解析集団は 282 例（プラセボ群：72 例、0.05 mg 群：70 例、0.5 mg 群：71 例、2.5 mg 群：69 例）であった。

2. 患者背景

患者背景を Table 1 に示した。平均年齢は 65.0 ~ 66.1 歳であり、前立腺容積、IPSS および Q_{max} の平均値はそれぞれ 41.0 ~ 45.7 cc、14.6 ~ 17.0 点、10.9 ~ 11.5 ml/sec であった。

3. 有効性

主要評価項目である前立腺容積のベースラインから

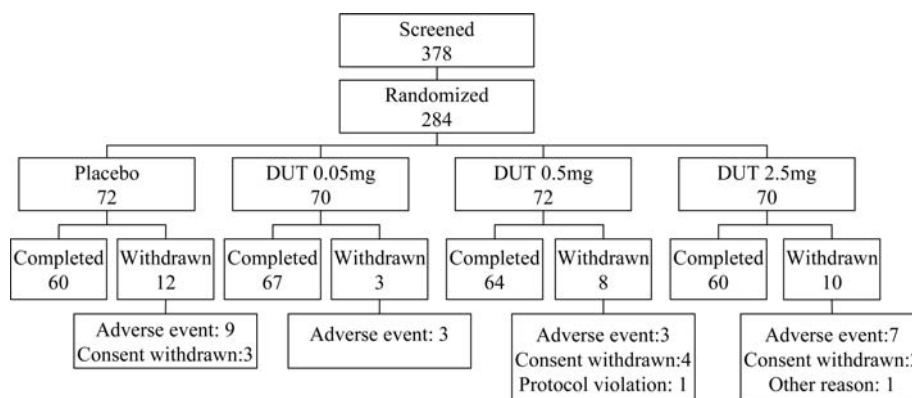


Fig. 1. Patient's allocation. DUT: dutasteride. Completed: Patients who completed the 24 weeks of treatment period. Withdrawn: Patients who withdrew from the study during the treatment period.

Table 1. Baseline demographics and patient's characteristics

	Placebo (N=70)	DUT 0.05 mg (N=67)	DUT 0.5 mg (N=70)	DUT 2.5 mg (N=67)
Age (mean \pm sd, years)	65.8 \pm 7.69	65.7 \pm 8.14	66.1 \pm 6.85	65.0 \pm 6.94
No. of Japanese (%)	70 (100)	67 (100)	70 (100)	67 (100)
Height (mean \pm sd, cm)	165.8 \pm 6.24	164.3 \pm 5.54	164.5 \pm 6.48	164.6 \pm 6.84
Weight (mean \pm sd, kg)	65.6 \pm 9.61	64.9 \pm 9.19	66.2 \pm 9.20	64.7 \pm 9.83
Time since BPH diagnosis (mean \pm sd, years)	3.6 \pm 4.77	2.9 \pm 2.94	3.0 \pm 2.99	2.4 \pm 2.57
No. of previous α -blocker use (%)	50 (71)	48 (72)	51 (73)	47 (70)
Prostate volume (mean \pm sd, cc)	45.7 \pm 20.26	44.4 \pm 14.22	45.4 \pm 15.20	41.0 \pm 13.61
IPSS (mean \pm sd, unit)	15.9 \pm 6.33	17.0 \pm 6.59	14.6 \pm 5.65	15.6 \pm 5.95
Qmax (mean \pm sd, ml/sec)	11.3 \pm 4.54	10.9 \pm 4.30	11.5 \pm 3.65	11.3 \pm 4.10
Serum DHT (mean \pm sd, pg/ml)	469.0 \pm 232.04	468.1 \pm 187.09	517.4 \pm 240.34	528.3 \pm 237.81
Serum testosterone (mean \pm sd, pg/ml)	4,887.3 \pm 2,102.00	4,833.6 \pm 1,767.83	5,189.0 \pm 1,913.23	5,225.8 \pm 1,696.46

DUT: dutasteride. BPH: benign prostatic hyperplasia. IPSS: International Prostate Symptom Score. Qmax: maximal urinary flow rate. DHT: dihydrotestosterone.

Table 2. Change from baseline at week 24 for primary and secondary efficacy parameters

	Placebo (N=70)	DUT 0.05 mg (N=67)	DUT 0.5 mg (N=70)	DUT 2.5 mg (N=67)
Prostate volume (cc)				
Adjusted mean % change	-8.7	-15.5	-25.3	-25.6
P value		0.021	<0.001	<0.001
IPSS (unit)				
Adjusted mean change	-4.3	-5.9	-6.5	-7.0
P value		0.082	0.012	0.003
Qmax (ml/sec)				
Adjusted mean change	1.4	2.6	2.8	3.0
P value		0.098	0.047	0.026
Serum DHT (pg/ml)				
Adjusted mean % change	1.4	-69.2	-89.7	-89.7
P value		<0.001	<0.001	<0.001
Serum testosterone (pg/ml)				
Adjusted mean % change	3.1	11.6	18.8	21.1
P value		0.077	0.001	<0.001

p-value vs placebo based on t-test from the general linear model. Qmax: maximal urinary flow rate. DHT: dihydrotestosterone.

DUT: dutasteride. IPSS: International Prostate Symptom Score.

の変化率（調整済み平均値）は、投与24週目において、プラセボ群で-8.7%, 0.05 mg 群で-15.5%, 0.5 mg 群で-25.3%, 2.5 mg 群で-25.6%であり (Table 2), すべてのデュタステリド群でプラセボ群に比し, 有意な減少が認められた ($p \leq 0.021$).

IPSS のベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、投与24週目において、プラセボ群で-4.3点, 0.05 mg 群で-5.9点, 0.5 mg 群で-6.5点, 2.5 mg 群で-7.0点であり (Table 2), 0.5 mg 群および 2.5 mg 群でプラセボ群に比し, 有意な減少が認められた ($p \leq 0.012$).

Qmax のベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、投与24週目において、プラセボ群で 1.4 ml/sec, 0.05 mg 群で 2.6 ml/sec, 0.5 mg 群で 2.8 ml/sec, 2.5 mg 群で 3.0 ml/sec であり (Table 2), 0.5 mg 群および 2.5 mg 群でプラセボ群に比し, 有意な

増加が認められた ($p \leq 0.047$).

血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化率（調整済み平均値）は、投与24週目において、プラセボ群で1.4%, 0.05 mg 群で-69.2%, 0.5 mg 群で-89.7%, 2.5 mg 群で-89.7%であり (Table 2), すべてのデュタステリド群でプラセボ群に比し, 有意な減少が認められた ($p < 0.001$). また, 0.5 mg 群と 2.5 mg 群では, 投与 2 週目には約90%の DHT の減少が認められ, その減少は投与期間を通して維持された (Fig. 2).

血清中テストステロン濃度のベースラインからの変化率（調整済み平均値）は、投与24週目において、プラセボ群で3.1%, 0.05 mg 群で11.6%, 0.5 mg 群で18.8%, 2.5 mg 群で21.1%であった (Table 2).

4. 安全性

有害事象の発現率はプラセボ群で78%, 0.05 mg 群

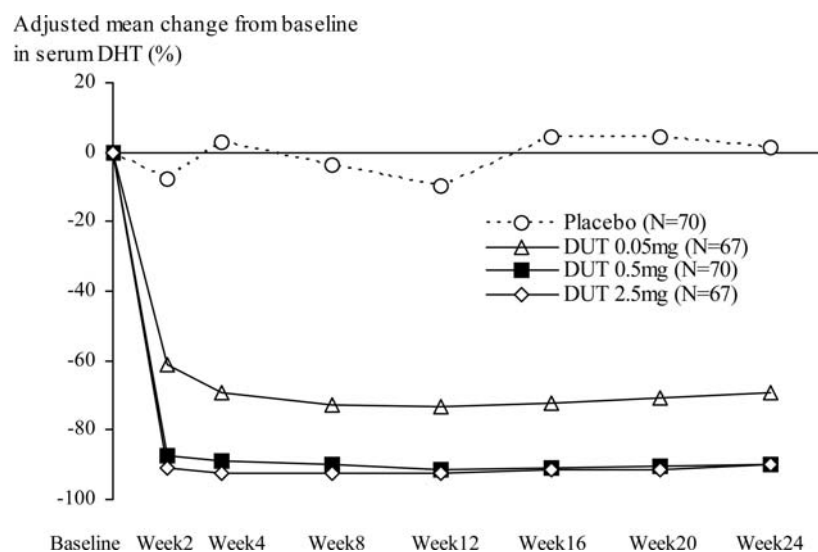


Fig. 2. Percent change from baseline in serum dihydrotestosterone during the treatment period. DUT: dutasteride. DHT: dihydrotestosterone.

Table 3. Adverse events during the treatment and follow-up periods

	Placebo (N= 72)	DUT 0.05 mg (N= 70)	DUT 0.5 mg (N= 71)	DUT 2.5 mg (N= 69)
Any adverse events (%)	56 (78)	55 (79)	46 (65)	53 (77)
Nasopharyngitis	13 (18)	19 (27)	18 (25)	16 (23)
Diarrhoea	7 (10)	11 (16)	6 (8)	10 (14)
Upper respiratory tract inflammation	3 (4)	6 (9)	6 (8)	5 (7)
Dizziness	6 (8)	4 (6)	4 (6)	5 (7)
Headache	4 (6)	6 (9)	2 (3)	3 (4)
Malaise	3 (4)	4 (6)	2 (3)	2 (3)
Constipation	2 (3)	1 (1)	5 (7)	3 (4)
Erectile dysfunction	1 (1)	2 (3)	4 (6)	4 (6)
Back pain	4 (6)	2 (3)	3 (4)	1 (1)
Abdominal pain upper	0	2 (3)	6 (8)	0
Dyspepsia	1 (1)	4 (6)	0	2 (3)
Stomach discomfort	0	4 (6)	2 (3)	0

Adverse events occurred in $\geq 5\%$ patients in any treatment groups are shown. DUT: dutasteride.

で79%, 0.5 mg 群で65%, 2.5 mg 群で77%であった。頻度の高かった有害事象は鼻咽頭炎, 下痢および上気道の炎症などであった (Table 3)。また, 前立腺癌は報告されなかった。

治験薬と関連のある有害事象はプラセボ群で11%, デュタステリド群で6~15%に認められた。これらのうち, 主な事象 (いずれかの投与群で2例以上) は勃起不全, リビドー減退および射精障害であった

(Table 4)。

各臨床検査値の変動について, プラセボ群とデュタステリド群間で臨床的に意義のある差異は示唆されなかった。PSA (平均値) は, ベースラインにおいてプラセボ群で3.24 ng/ml, 0.05 mg 群で3.09 ng/ml, 0.5 mg 群で3.13 ng/ml および2.5 mg 群で3.38 ng/ml であり, 投与24週目においてベースラインと比較した変化量は, プラセボ群で0.13 ng/ml 増加, 0.05

Table 4. Drug-related adverse events during the treatment and follow-up periods

	Placebo (N= 72)	DUT 0.05 mg (N= 70)	DUT 0.5 mg (N= 71)	DUT 2.5 mg (N= 69)
Any drug-related adverse events (%)	8 (11)	4 (6)	11 (15)	9 (13)
Erectile dysfunction	1 (1)	2 (3)	2 (3)	3 (4)
Libido decreased	0	0	3 (4)	1 (1)
Ejaculation disorder	0	0	2 (3)	0

Drug-related adverse events occurred in more than one patient in any treatment groups are shown. DUT: dutasteride.

mg 群, 0.5 mg 群, 2.5 mg 群でそれぞれ 0.85 ng/ml, 1.23 ng/ml, 1.55 ng/ml 減少であった。

考 察

投与24週目における前立腺容積の減少率は 0.05 mg 群では15.5%であったが, 0.5 mg 群および 2.5 mg 群では, それぞれ25.3および25.6%とほぼ一定に達した。また, DHT の抑制効果の面からは, 0.5 mg 群では高用量の 2.5 mg 群と同様に約90%の DHT 減少が認められている。これらの結果から, 日本人の BPH 患者に対して, デュタステリド 0.5 mg は DHT をほぼ完全に抑制する最小有効量であり, 2.5 mg と同程度の前立腺容積の減少に関連することが示された。米国およびカナダで実施された臨床試験において, デュタステリドは用量依存的に DHT を抑制し, 0.5 mg が DHT をほぼ完全に抑制する最小有効量であったと報告されている⁵⁾。日本人に対するデュタステリドの DHT 抑制効果は, 海外の結果と一貫したものであると考えられた。

デュタステリドによる前立腺容積の減少が臨床症状の改善をもたらすか否かは臨床的に重要である。本試験では, 投与24週目の IPSS のベースラインからの変化量はプラセボ群で -4.3点, 0.5 mg 群で -6.5点 (群間差: -2.2点) であり, デュタステリド 0.5 mg はプラセボに比し, IPSS を有意に減少させた ($p=0.012$)。また, 投与24週目の Qmax のベースラインからの変化量はプラセボ群で 1.4 ml/sec, 0.5 mg 群で 2.8 ml/sec (群間差: 1.5 ml/sec) であり, デュタステリド 0.5 mg はプラセボに比し, Qmax を有意に増加させた ($p=0.047$)。これらの結果から, デュタステリド 0.5 mg は症状および尿流を改善し, この効果は前立腺容積を十分に減少させることにより得られるものと考えられた。

5 α 還元酵素阻害薬の作用機序から予測された通り, デュタステリドは DHT レベルを減少させるとともにテストステロンレベルを軽度増加させた。デュタステリドは黄体化ホルモンレベルをほとんど変動させないことから, デュタステリドによる負のフィードバック作用はないと考えられている⁵⁾。なお, デュタステリド 0.5 mg 群および 2.5 mg 群では投与前に比べて約20%の血清中テストステロン濃度の増加が認められたが, テストステロン増加に伴う安全性の問題は示唆されなかった。

有害事象の発現率はプラセボ群とデュタステリド群で同程度であった。ほとんどの有害事象は治験担当医師により治験薬と関連性なしと判断された。治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断された有害事象は, 主に性機能系の事象 (勃起不全, リビドー減退, 射精障害) であった。性機能系事象の発現率はプ

ラセボ群に比べてデュタステリド群でやや高かったが, 性機能系事象は 5 α 還元酵素阻害薬の副作用として知られているものであり⁹⁾, 日本人特有の新たな副作用は示唆されなかった。また, これらの性機能系事象により治験中止に至った被験者は 4 例 (プラセボ群: 1 例, 0.05 mg 群: 1 例, 0.5 mg 群: 2 例) と少なく, いずれの被験者も治験薬の中止後に回復あるいは軽快が認められた。以上より, デュタステリドの忍容性は概して良好であると考えられた。

結 語

日本人の BPH 患者に対し, デュタステリド 0.5 mg は血清 DHT レベルをほぼ完全に抑制する最小有効量であり, 前立腺容積を十分に減少させた。デュタステリド 0.5 mg はプラセボに比して IPSS および Qmax を有意に改善させ, 24週間の投与期間を通して概して良好な忍容性を示した。これらの結果より, 本邦の BPH に対するデュタステリドの至適用量は 0.5 mg であると判断した。

文 献

- 1) Tsukamoto T and Masumori N: Epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* **4**: 233-246, 1997
- 2) 寺井章人, 笥 善行, 寺地敏郎, ほか: 1990年代の日本における前立腺肥大症治療の動向—厚生省統計資料に基づいた分析—。泌尿紀要 **46**: 537-544, 2000
- 3) 阿曾佳郎, 本間之夫, 熊本悦明, ほか: 5 α -reductase 阻害剤 MK-906 の前立腺肥大症に対する臨床第Ⅲ相試験—酢酸クロルマジノン徐放錠を対照薬とする二重盲検群間比較試験—。泌尿器外科 **8**: 237-256, 1995
- 4) Bramson HN, Hermann D, Batchelor KW, et al.: Unique preclinical characteristics of GG745, a potent dual inhibitor of 5AR. *J Pharmacol Exp Ther* **282**: 1496-1502, 1997
- 5) Clark RV, Hermann DJ, Cunningham GR, et al.: Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5 α -reductase inhibitor. *J Clin Endocrinol Metab* **89**: 2179-2184, 2004
- 6) Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, et al.: Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* **60**: 434-441, 2002
- 7) Debruyne F, Barkin J, van Erps P, et al.: Efficacy and safety of long-term treatment with the dual 5 α -reductase inhibitor dutasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* **46**: 488-495, 2004
- 8) Roehrborn CG, Marks LS, Fenter T, et al.: Efficacy and safety of dutasteride in the four-year treatment of

men with benign prostatic hyperplasia. Urology **63** : 709-715, 2004

44 : 82-88, 2003

- 9) Andriole GL and Kirby R : Safety and tolerability of the dual 5α -reductase inhibitor dutasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Eur Urol

(Received on October 27, 2008)
(Accepted on January 14, 2009)
(迅速掲載)